



⑪

Offenlegungsschrift 24 49 865

⑫

Aktenzeichen: P 24 49 865.5

⑬

Anmeldetag: 17. 10. 74

⑭

Offenlegungstag: 29. 4. 76

⑮

Unionspriorität:

⑯

⑰

⑱

—

⑥④

Bezeichnung:

Arzneimittel in Folienform mit inkorporiertem Wirkstoff

⑥①

Zusatz zu:

P 24 32 925.7

⑦①

Anmelder:

Schering AG, 1000 Berlin und 4619 Bergkamen

⑦②

Erfinder:

Fuchs, Peter, Dr.; Hilmann, Jürgen; 1000 Berlin

2449865
Berlin, den 16. Oktober 1974

Arzneimittel in Folienform mit
inkorporiertem Wirkstoff

Das Hauptpatent (Patentanmeldung
P 24 32 925.7) betrifft Arzneimittelwirkstoffträger in
Folienform mit inkorporiertem Wirkstoff zu inneren und
äußeren Anwendung.

Es wurde gefunden, daß man Folien mit inkorporiertem Wirkstoff bei
gleichbleibender Dicke und gleichmäßiger Wirkstoffverteilung
erhält, wenn man Folienbildner verwendet, die in Wasser und/oder
organischen Lösungsmitteln löslich sind.

Zur Herstellung des erfindungsgemäßen Arzneimittels in Folien-
form werden der Wirkstoff und/oder das Trennmittel gelöst bzw.
suspendiert, der Folienbildner und gegebenenfalls der Füllstoff
eingetragen, gegebenenfalls homogenisiert und die Lösung bzw.
Suspension auf einer Folienziehmaschine zu einem Ausstrich
ausgezogen. Die durch Trocknung des Ausstrichs erhaltene Folie
wird in beliebige Abschnitte (Dosierungseinheiten) aufgeteilt.

In Weiterentwicklung der Erfindung des Hauptpatents wurde nun
gefunden, daß man mit einem Ausstrich Folien herstellen kann,
in denen nebeneinander unterschiedliche Wirkstoffe und/oder

- 2 -

609818/0897

verschiedene Wirkstoffkonzentrationen inkorporiert sind. Mit Hilfe eines Spezialrakels, das aus zwei oder mehreren Kammern besteht, können unterschiedliche Lösungen bzw. Suspensionen ohne Vermischen zu einem zusammenhängenden Ausstrich ausgezogen werden. Die Breite und die Dicke des Ausstrichs ist für jede Kammer separat einstellbar. Gewünschtenfalls können Zonen (Streifen) mit unterschiedlichen Wirkstoffen bzw. verschiedenen Konzentrationen durch unterschiedliche Farbstoffe sichtbar gemacht werden. Durch Trocknung des nassen Ausstrichs wird eine Folie erhalten, die bei entsprechender Teilung, zum Beispiel durch Perforation, Einheiten mit verschiedenen Wirkstoffen und/oder Wirkstoffkonzentrationen bzw. Einheiten ohne Wirkstoff liefert. Folien mit unterschiedlichen Wirkstoffen und/oder verschiedenen Wirkstoffkonzentrationen werden zur Herstellung von Mehrphasenpräparaten benötigt, beispielsweise zur Herstellung von Präparaten zur Konzeptionsverhütung.

Durch die Möglichkeit der räumlichen Trennung von miteinander inkompatibler Wirkstoffe in einer Folieneinheit wird die Stabilität der einzelnen Wirkstoffe verbessert.

Die Erfindung betrifft demnach Arzneimittelwirkstoffträger in Folienform mit inkorporiertem Wirkstoff gemäß Hauptpatent (Patentanmeldung P 24 32 925.7), dadurch

609818/0897

gekennzeichnet, daß in einer Folie für mehrere Dosierungseinheiten nebeneinander unterschiedliche Wirkstoffe und/oder verschiedene Wirkstoffkonzentrationen inkorporiert sind.

Erfindungsgemäß werden Folienbildner verwendet, die in Wasser oder in organischen Lösungsmitteln löslich sind. Bevorzugt geeignet sind Folienbildner, die sich sowohl in Wasser als auch in organischen Lösungsmitteln lösen.

Als Folienbildner kommen zum Beispiel in Betracht: Poly-N-Vinylpyrrolidon, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat, Methyl- und Äthylcellulose, vorzugsweise jedoch nichtionogene, wasserlösliche Hydroxyalkyläther der Cellulose, wie Hydroxypropylcellulose, Hydroxyäthylcellulose und Methylhydroxypropylcellulose.

Dem Folienbildner können Füllstoffe und Wirkstoffe und zweckmäßigerweise eine geringe Menge eines Trennmittels zugesetzt werden.

Geeignete Trennmittel sind u.a. Polyoxyäthylenpolyoxypropylenpolymeres (PLURONIC F 68 ^(R)), Polyoxylstearate, Alkyl- bzw. Acylsubstituierte Polyadditionsprodukte des Äthylenoxids, zum Beispiel CREMOPHOR EL ^(R), Silikone und Silkontrennemulsionen, Glycerin, Propylenglykol und Metallseifen.

- 4 -

609818/0897

Vorstand: Dr. Christian Bruhn · Hans-Jürgen Hamann · Dr. Heinz Hapense
Karl Otto Mittelstonscheid · Dr. Gerhard Raspé · Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Herbert Asmis
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Stv. der Geschäftsleitung: Berlin und Bonn

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postscheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft, Frankfurt am Main, Bankleitzahl 100 700 00

Als Füllstoffe sind zum Beispiel Cellulose, Zucker, wie zum Beispiel Lactose, Dextrose, Rohrzucker usw., Stärken, mehrwertige Alkohole, wie zum Beispiel Mannit, Calciumcarbonat, Calciumphosphat, Talkum, Geschmacks- und Farbstoffe geeignet. Farbstoffe werden in löslicher Form oder als Pigmente eingesetzt. Die Füllstoffe können teilweise oder vollständig durch Wirkstoffe ersetzt werden. Werden lösliche Füll- bzw. Wirkstoffe verwendet, entsteht eine transparente, glatte Folie, werden unlösliche Füll- bzw. Wirkstoffe verwendet, entsteht eine weiße oder farbige, papierartige Folie.

Erfindungsgemäß können alle in der Human- und Veterinärmedizin verwendeten Wirkstoffe eingesetzt werden. Für die innere Anwendung kommt insbesondere die orale Verabreichung infrage. Unter der äußeren Anwendung sollen insbesondere die topikale Verabreichung auf der Haut und in Körperhöhlungen wie Nase, Ohr, Vagina usw. verstanden werden. Als Wirkstoffe seien beispielsweise genannt: Gestagene, Östrogene, Gemische aus Gestagenen und Östrogenen, Tranquilizer, Antidiabetika, Sulfonamide, Antibiotika, Trichomonadenmittel, Entzündungshemmer, wie zum Beispiel Corticoide, usw.

Der Arzneimittelwirkstoff kann im Trägermaterial gelöst oder gleichmäßig suspendiert vorliegen. Der Wirkstoffanteil in der

- 5 -

609818/0897

Vorstand: Dr. Christian Bruhn · Hans-Jürgen Hamann · Dr. Heinz Hannse
Karl Otto Mittelstenscheld · Dr. Gerhard Raspé · Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Herbert Asmis
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Berekamen

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postscheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 100 403 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank — Berlin

Folie kann etwa 0-60 % betragen. Als Einzeldosis (Einheit) werden Flächen geschnitten bzw. perforiert, die Wirkstoffmengen enthalten wie sie üblicherweise auch in Tabletten, Dragees, Salben, Zäpfchen usw. enthalten sind. So kann die Wirkstoffmenge pro Einzeldosis je nach Anwendungsart beliebig hoch sein und zwischen etwa 1 µg und 0,5 g betragen, wobei die untere und obere Dosis leicht unter- oder überschritten werden können. Selbstverständlich können auch wirkstofffreie Träger (Placebos) hergestellt werden.

Zur Herstellung der Folien mit unterschiedlichen Wirkstoffen und/oder verschiedenen Wirkstoffkonzentrationen werden zwei oder mehrere unterschiedliche Lösungen bzw. Suspensionen aus Wirkstoff und/oder Trennmittel, Folienbildner und gegebenenfalls Füllstoff hergestellt, die unterschiedlichen Lösungen bzw. Suspensionen mit Hilfe eines Spezialrakels, das aus zwei oder mehreren Kammern besteht, auf einer Folienziehmaschine zu einem Ausstrich ausgezogen und die durch Trocknung des Ausstrichs erhaltene Folie in Einheiten mit unterschiedlichen Wirkstoffen und/oder verschiedenen Wirkstoffkonzentration bzw. Einheiten ohne Wirkstoff geteilt.

Pro Lösung bzw. Suspension wird der Folienbildner in Gewichtsmengen von etwa 6-20 %, der Füllstoff in Gewichtsmengen von etwa 0-30 % und das Trennmittel vorzugsweise in Gewichtsmengen von 0,01-2 % eingesetzt.

609818/0897

Das Lösungs- bzw. Suspensionsmittel ist zu etwa 48-84 % (W/W) enthalten und besteht aus Wasser und/oder einem oder mehreren organischen Lösungsmitteln. Als organische Lösungsmittel kommen physiologisch verträgliche Lösungsmittel oder solche Lösungsmittel in Betracht, die bei der Trocknung bis auf einen physiologisch unbedenklichen Rest entfernt werden können. Solche Lösungsmittel sind zum Beispiel Äthylalkohol, Isopropanol, Methylenchlorid usw. und ihre Mischungen. Wasser und Äthylalkohol bzw. Gemische aus Wasser und Äthylalkohol werden bevorzugt angewandt.

Die Schichtdicke des nassen Ausstrichs beträgt etwa 0,1 bis 2 mm und die der trockenen Folie etwa 0,05 bis 1 mm, vorzugsweise 0,07 bis 0,3 mm.

Die Erfindung betrifft auch die Verwendung von in Wasser und/oder organischen Lösungsmitteln löslichen Folienbildnern für die Herstellung von Arzneimittelwirkstoffträgern in Folienform mit inkorporiertem Wirkstoff, wobei in einer Folie für mehrere Dosierungseinheiten unterschiedliche Wirkstoffe und/oder ver-

- 7 -

609818/0897

Vorstand: Dr. Christian Bruhn · Hans-Jürgen Hamann · Dr. Heinz Hanne
Karl Otto Mittelstenscheid · Dr. Gerhard Raspé · Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Herbert Asmis
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postscheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,

schiedene Wirkstoffkonzentrationen inkorporiert sind, insbesondere die Verwendung von nichtionogenen, wasserlöslichen Hydroxyäthern der Cellulose, wie Hydroxypropylcellulose, Hydroxyäthylcellulose und/oder Methylhydroxypropylcellulose.

Das Verfahren zur Herstellung des Arzneimittels in Folienform in einem Arbeitsgang (kontinuierliches Verfahren) bietet den Vorteil, daß der Wirkstoff homogenverteilt in dem Wirkstoffträger vorliegt. Durch die Konzentration des Wirkstoffs im Träger, die Dicke der Folie und die Fläche der Folie kann man die Einzeldosis sehr einfach variieren.

Aus der belgischen Patentschrift Nr. 637 363 ist ein diskontinuierliches Verfahren der gesonderten Herstellung einer Folie und der nachträglichen Aufbringung des Wirkstoffes bekannt: Das bekannte Verfahren hat den Nachteil, daß die Dosierungsgenauigkeit nicht sehr gut ist und daß der nur oberflächlich gebundene Wirkstoff leicht abgelöst wird. Außerdem enthält die dort beschriebene Folie Carboxymethylcellulose, die den Wirkstoff teilweise einschließt und nur verzögert oder überhaupt nicht freigibt.

Die beispielsweise beschriebenen Folien sind vorwiegend für die orale Applikation geeignet.

609818/0897

B e i s p i e l 1

Zweiphasenpräparat

Teil 1 : 21 Einheiten mit Wirkstoff

Teil 2 : 7 Einheiten ohne Wirkstoff

Herstellung für 3000 Einheiten Teil 1

0,75 g D-Norgestrel,

0,15 g ÄthinyLöstradiol und

0,54 g Polyoxyäthylenpolyoxypropylenpolymeres werden
in einer Mischung aus

237,00 g Äthylalkohol und

12,00 g Wasser gelöst. In diese Lösung werden

44,28 g Hydroxypropylcellulose und

44,28 g Cellulose eingetragen und gegebenenfalls homo-
genisiert.

Herstellung für 1000 Einheiten Teil 2

0,18 g Polyoxyäthylenpolyoxypropylenpolymeres werden
in einer Mischung aus

79,00 g Äthylalkohol und

4,00 g Wasser gelöst. In diese Lösung werden

14,91 g Hydroxypropylcellulose und

14,91 g Cellulose eingetragen und gegebenenfalls homogenisie

- 9 -

COPY

609818/0897

ORIGINAL INSPECTED

Vorstand: Dr. Christian Bruhn · Hans-Jürgen Hamann · Dr. Heinz Hannse
 Karl Otto Mittelstenschold · Dr. Gerhard Rüspé · Dr. Horst Witzel
 Stellv.: Dr. Herbert Asmis
 Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
 Postscheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
 Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 120 400 00
 Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5009, Bankleitzahl 100 100 00

Die so erhaltenen Suspensionen werden auf einem geeigneten Folienziehgerät mit einem Zweikammer-Spezialraker (Breite der Kammern: 1 = 54 mm; 2 = 18 mm) zu einem Ausstrich von 0,5 mm ausgezogen und anschließend getrocknet. Bei entsprechender Teilung in Einheiten zu 18 x 18 mm, zum Beispiel durch Perforation, können über die Breite der Folie drei Einheiten mit Wirkstoff und eine wirkstofffreie Einheit abgeteilt werden. Aus dem Folienband lassen sich nun beliebig viele Abschnitte im Verhältnis von drei Einheiten mit Wirkstoff und einer Einheit ohne Wirkstoff herstellen.

Zusammensetzung für je eine Einheit:

<u>Teil 1 (wirkstoffhaltig)</u>		<u>Teil 2 (wirkstofffrei)</u>
0,25 mg	D-Norgestrel	-
0,05 mg	Äthinylöstradiol	-
14,76 mg	Hydroxypropylcellulose	14,91 mg
14,76 mg	Cellulose	14,91 mg
<u>0,18 mg</u>	Polyoxyäthylenpolyoxypropylenpolymeres	<u>0,18 mg</u>
30,00 mg	Gewicht pro Einheit	30,00 mg

Fläche pro Einheit: ca. 3 cm².

Aussehen: weiß.

B e i s p i e l 2

Dreiphasenpräparat (Zweiwirkstoffstufenpräparat)

Teil 1 : 11 Einheiten mit 0,05 mg D-Norgestrel

0,05 mg Äthinylöstradiol

Teil 2 : 10 Einheiten mit 0,125 mg D-Norgestrel

0,050 mg Äthinylöstradiol

Teil 3 : 7 Einheiten ohne Wirkstoff

Herstellung für 1100 Einheiten Teil 1:

0,055 g D-Norgestrel,

0,055 g Äthinylöstradiol und

0,198 g Polyoxyäthylenpolyoxypropylenpolymeres werden in einer
Mischung aus

86,900 g Äthylalkohol und

4,400 g Wasser gelöst. In diese Lösung werden

16,346 g Hydroxypropylcellulose und

16,346 g Cellulose eingetragen und gegebenenfalls homogenisiert.

Herstellung für 1000 Einheiten Teil 2:

0,125 g D-Norgestrel,

0,050 g Äthinylöstradiol und

0,180 g Polyoxyäthylenpolyoxypropylenpolymeres werden in einer
Mischung aus

- 11 -

609818/0897

79,000 g Äthylalkohol und
4,000 g Wasser gelöst. In diese Lösung werden
14,823 g Hydroxypropylcellulose und
14,822 g Cellulose eingetragen und gegebenenfalls homogenisiert.

Herstellung für 700 Einheiten Teil 3:

0,189 g Polyoxyäthylenpolyoxypropylenpolymeres werden in einer
Mischung aus
82,950 g Äthylalkohol und
4,200 g Wasser gelöst. In diese Lösung werden
15,656 g Hydroxypropylcellulose und
15,655 g Cellulose eingetragen und gegebenenfalls homogenisiert.

Die so erhaltenen Suspensionen werden auf einem geeigneten Folien-
ziehgerät mit einem Dreikammer-Spezialrakel (Breite pro Kammer
18 mm) zu einem Ausstrich ausgezogen und getrocknet. Bei ent-
sprechender Teilung, zum Beispiel durch Perforation, zu Ein-
heiten von 18 x 18 mm für Teil 1, 18 x 19,8 mm für Teil 2 und
18 x 28 mm für Teil 3 können über die Breite der Folie drei Ein-
heiten mit unterschiedlichem Wirkstoffgehalt abgeteilt werden.
Aus dem Folienband lassen sich Präparate mit 11 Einheiten Teil 1,
10 Einheiten Teil 2 und 7 Einheiten Teil 3 abtrennen.

609818/0897

Zusammensetzung pro Einheit:

<u>Teil 1</u>	<u>Teil 2</u>	<u>Teil 3</u>	<u>Inhaltsstoffe</u>
0,050 mg	0,125 mg	-	D-Norgestrel
0,050 mg	0,050 mg	-	Äthinylöstradiol
0,180 mg	0,180 mg	0,270 mg	Polyoxyäthylenpolyoxypropylenpolymeres
14,860 mg	14,823 mg	22,366 mg	Hydroxypropylcellulose
14,860 mg	14,822 mg	22,364 mg	Cellulose
30,000 mg	30,000 mg	45,000 mg	Gewicht pro Einheit
ca. 3 cm ²	ca. 3,5 cm ²	ca. 5 cm ²	Fläche pro Einheit
weiß	weiß	weiß	Aussehen

B e i s p i e l 3

Dreiphasenpräparat

Teil 1 : 11 Einheiten mit 0,05 mg D-Norgestrel

0,05 mg Äthinylöstradiol

Teil 2 : 10 Einheiten mit 0,125 mg D-Norgestrel

0,050 mg Äthinylöstradiol

Teil 3 : 7 Einheiten mit 50,00 mg Eisen(II)fumarat

609818/0897

Herstellung für 1100 Einheiten Teil 1:

0,066 g Lebensmittelgelb Nr. 2 (Tartrazin; E 102) werden in
4,400 g Wasser gelöst und anschließend in
86,900 g Äthylalkohol eingetragen. In dieser Lösung werden
0,055 g D-Norgestrel,
0,055 g Äthinylöstradiol und
0,198 g Polyoxyäthylenpolyoxypropylenpolymeres gelöst.

In diese Lösung werden
16,313 g Hydroxypropylcellulose und
16,313 g Cellulose eingetragen und gegebenenfalls homogenisiert.

Herstellung für 1000 Einheiten Teil 2:

0,065 g Lebensmittellorange Nr. 2 (Sunset Yellow; E 110) werden
in
4,000 g Wasser gelöst und anschließend in
79,000 g Äthylalkohol eingetragen. In dieser Lösung werden
0,125 g D-Norgestrel,
0,050 g Äthinylöstradiol und
0,180 g Polyoxyäthylenpolyoxypropylenpolymeres gelöst.

In diese Lösung werden
14,790 g Hydroxypropylcellulose und
14,790 g Cellulose eingetragen und gegebenenfalls homogenisiert.

609818/0897

Herstellung für 700 Einheiten Teil 3:

0,042 g Saccharin,
 0,042 g Sahne-Essenz und
 0,406 g Polyoxyäthylenpolyoxypropylenpolymeres werden in einer
 Mischung aus
 55,300 g Äthylalkohol und
 2,800 g Wasser gelöst. In diese Lösung werden
 35,000 g Eisen(II)fumarat,
 17,500 g Hydroxypropylcellulose,
 5,950 g Kakao und
 4,060 g Cellulose eingetragen und gegebenenfalls homogenisiert.

Die so erhaltenen Suspensionen werden auf einem geeigneten Folien-
 ziehgerät mit einem Dreikammer-Spezialraket (Breite pro Kammer
 18 mm) zu einem Ausstrich ausgezogen und anschließend getrocknet.
 Bei entsprechender Teilung, zum Beispiel durch Perforation, zu
 Einheiten von 18 x 18 mm für Teil 1, 18 x 19,8 mm für Teil 2 und
 18 x 28 mm für Teil 3 können über die Breite der Folie drei Ein-
 heiten mit unterschiedlichem Wirkstoffgehalt abgeteilt werden.
 Aus dem Folienband lassen sich Präparate mit 11 Einheiten Teil 1,
 10 Einheiten Teil 2 und 7 Einheiten Teil 3 abtrennen.

- 15 -

609818/0897

Vorstand: Dr. Christian Bruhn · Hans-Jürgen Hamann · Dr. Heinz Hannse
 Karl Otto Mittelstenscheld · Dr. Gerhard Raspé · Dr. Horst Witzel
 Stellv.: Dr. Herbert Asmis
 Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
 Sitz der Gesellschaft: Berlin und Borkum

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
 Postscheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
 Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
 Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00
 Berliner Handels-Gesellschaft, Frankfurt am Main, Bankleitzahl 100 700 00

Zusammensetzung pro Einheit:

Teil 1	Teil 2	Teil 3	Inhaltsstoffe
0,050 mg	0,125 mg	-	D-Norgestrel
0,050 mg	0,050 mg	-	Äthinylöstradiol
-	-	50,000 mg	Eisen(II)fumarat
0,180 mg	0,180 mg	0,580 mg	Polyoxyäthylenpolyoxypropylen- polymeres
0,060 mg	-	-	Lebensmittelgelb Nr. 2
-	0,065 mg	-	Lebensmittolorange Nr. 2
14,830 mg	14,790 mg	25,000 mg	Hydroxypropylcellulose
14,830 mg	14,790 mg	5,800 mg	Cellulose
-	-	8,500 mg	Kakao
-	-	0,060 mg	Saccharin
-	-	0,060 mg	Sahne-Essenz
30,000 mg	30,000 mg	90,000 mg	Gewicht pro Einheit
ca. 3 cm ²	ca. 3,5 cm ²	ca. 5 cm ²	Fläche pro Einheit
gelb	orange	braun	Aussehen

609818/0897

P a t e n t a n s p r ü c h e

- 1.) Arzneimittelwirkstoffträger in Folienform mit inkorporiertem Wirkstoff gemäß Hauptpatent.....(Patentanmeldung P 24 32 925.7), dadurch gekennzeichnet, daß in einer Folie für mehrere Dosierungseinheiten nebeneinander unterschiedliche Wirkstoffe und/oder verschiedene Wirkstoffkonzentrationen inkorporiert sind.
- 2.) Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Wasser oder organischen Lösungsmitteln lösliche Folienbildner enthalten.
- 3.) Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Folienbildner in Wasser und in organischen Lösungsmitteln löslich sind.
- 4.) Arzneimittel nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß nichtionogene, wasserlösliche Hydroxyalkyläther der Cellulose als Folienbildner verwendet werden.
- 5.) Arzneimittel nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß Hydroxypropylcellulose, Hydroxyäthylcellulose und/oder Methylhydroxypropylcellulose als Folienbildner verwendet werden.

- 17 -

609818/0897

Vorstand: Dr. Christian Bruhn · Hans-Jürgen Hamann · Dr. Heinz Hapne
Karl Otto Mittelstenscheld · Dr. Gerhard Raspé · Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Herbert Asmis
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postscheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,
Konto-Nr. 14-352, Bankleitzahl 100 200 00

- 6.) Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoffanteil in der Folie etwa 0-60 % beträgt.
- 7.) Arzneimittel nach Anspruch 1 und 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Arzneimittelwirkstoff im Trägermaterial gelöst oder gleichmäßig suspendiert ist.
- 8.) Verfahren zur Herstellung von Folien mit unterschiedlichen Wirkstoffen und/oder verschiedenen Wirkstoffkonzentrationen, dadurch gekennzeichnet, daß man zwei oder mehrere unterschiedliche Lösungen bzw. Suspensionen aus Wirkstoff und/oder Trennmittel, Folienbildner und gegebenenfalls Füllstoff gemäß Hauptpatent.....(Patentanmeldung P 24 32 925.7) herstellt, die unterschiedlichen Lösungen bzw. Suspensionen mit Hilfe eines Spezialrakels, das aus zwei oder mehreren Kammern besteht, auf einer Folienziehmaschine zu einem Ausstrich auszieht und die durch Trocknung des Ausstrichs erhaltene Folie in Einheiten mit unterschiedlichen Wirkstoffen und/oder verschiedenen Wirkstoffkonzentrationen bzw. Einheiten ohne Wirkstoff teilt.
- 9.) Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man den Folienbildner in Mengen von etwa 6-20 %, den Füllstoff in Mengen von etwa 0-30 % und das Trennmittel vorzugsweise in Mengen von 0,01-2 % einsetzt.

609818/0897

- 10.) Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man als Lösungs- bzw. Suspensionsmittel Wasser und/oder ein organisches Lösungsmittel verwendet.
- 11.) Verfahren nach Anspruch 8 und 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungs- bzw. Suspensionsmittel zu etwa 48-84 % enthalten ist.
- 12.) Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Schichtdicke des Ausstrichs etwa 0,1-2 mm beträgt und die der trockenen Folie etwa 0,05-1 mm beträgt.
- 13.) Verwendung von in Wasser und/oder organischen Lösungsmitteln löslichen Folienbildnern für die Herstellung von Arzneimittelwirkstoffträgern nach Anspruch 1.
- 14.) Verwendung nach Anspruch 13 von nichtionogenen, wasserlöslichen Hydroxyalkyläthern der Cellulose.
- 15.) Verwendung nach Anspruch 13 von Hydroxypropylcellulose, Hydroxyäthylcellulose und/oder Methylhydroxypropylcellulose.

609818/0897

Vorstand: Dr. Christian Bruhn · Hans-Jürgen Hamann · Dr. Heinz Hannse
Karl Otto Mittelstenscheid · Dr. Gerhard Raspé · Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Herbert Asmis
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Berekamen

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postscheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank — Berlin